

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 47/30	A1	(11) 国際公開番号 WO98/29137  (43) 国際公開日 1998年7月9日(09.07.98)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04788</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月24日(24.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/344768 1996年12月25日(25.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 高木広和(TAKAGI, Hirokazu)(JP/JP) 〒426 静岡県藤枝市東町13番18号 Shizuoka, (JP) 梶山篤司(KAJIYAMA, Atsushi)(JP/JP) 〒425 静岡県焼津市五ヶ堀之内382番地3 Shizuoka, (JP) 柳澤正弘(YANAGISAWA, Masahiro)(JP/JP) 〒425 静岡県焼津市駅北二丁目1番1-404 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: IMMEDIATELY DISINTEGRABLE MEDICINAL COMPOSITIONS</p> <p>(54)発明の名称 速崩壊性医薬組成物</p> <p>(57) Abstract Medicinal compositions useful for achieving immediate disintegration, which comprise a solid dispersion of a hardly soluble drug in a gel-forming, water-soluble polymer and contain a salt of an alkali with a weak acid or a strong acid showing an endothermic standard dissolution enthalpy or dissolution heat. The compositions can be immediately disintegrated regardless of the pH value in the digestive tract and the drugs contained therein can be quickly liberated, thus achieving a high bioavailability.</p>		

(57) 要約

本発明は、難溶性薬物がゲル形成性水溶性高分子に固体分散体として担持される組成物に、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質を含有してなる速崩壊性に有用な医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、消化管内のpHによらない速やかな崩壊性を、また製剤に含有される薬物は速やかな溶出性を示すことができるので、良好なバイオアベイラビリティを達成することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GU	ギンガリ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HN	ホンジュラス	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボワール	KG	キルギス	NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
CN	中国	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	RU	ロシア		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LS	レソト	SI	スロベニア		
ES	スペイン			SK	スロバキア		
				SL	シエラ・レオネ		

## 明 細 書

## 速崩壊性医薬組成物

## 技術分野

本発明は、固体分散体として水溶性高分子に担持された難溶性薬物を含有する組成物であって、速崩壊性を示す医薬組成物に関する。

## 背景技術

医薬製剤は、該医薬製剤に含まれる薬効成分が効果的に薬理効果を発現して目的とする適応症を寛解、治癒させるために、その薬効成分の薬理学的な性質は勿論、その物理化学的性質や目的とする適応症の種類や病態等に応じて、適切な剤形、処方を選択する必要があることはいうまでもない。

しかしながら、優れた薬理効果の故に選択された医薬開発化合物が、その適応症において速効性を期待されているにも拘わらず、水に対して難溶性であるということは、しばしば見受けられることである。

難溶性薬物は消化管内における溶解度も低いので、消化管からの吸収が劣るだけでなく、速効性も期待できないのが一般的である。また、pHに依存して難溶性となる薬物は、その溶解性が患者の消化管内のpHや食事によっても影響されるので、投与による生物学的利用率にバラツキが生ずるだけでなく、その速効性も期待できない場合が生じてしまう。

したがって、難溶性薬物をなんらかの形で可溶化し、かつ速崩壊性を付与する製剤設計は、難溶性薬物の速効性を期待する上で、現在においてもなお、重要な技術的課題となっている。

従来、難溶性薬物の溶解性や吸収性を改善する方法としては、薬物を微細化する方法や固体分散体を形成する方法等が知られているが、中でも固体分散体を形成する方法が、難溶性薬物の溶解性並びに吸収性を改善する上で実用上汎用しやすい方法であると考えられている（特公昭59-48810号公報（対応特許US4673564）参照）。

しかし、高分子基剤に難溶性薬物を担持させて固体分散体を形成する方法は、徐放性製剤用組成物には好適であるが、固体分散化する高分子基剤がなんら崩壊性に寄与するものではないので、製剤の体液による崩壊速度が遅く、薬物の溶出が遅延し、速効性が期待できないという難点がある。

また、固体分散体として担持させた難溶性薬物の吸収性と製剤の崩壊性を改善する方法についても検討されている。例えば、難溶性薬物とポリビニルピロリドン等の特定の高分子を配合したものを流動層造粒法で造粒してなる圧縮成型物、または難溶性薬物とPVP、尿素、クエン酸、マンニトール、コハク酸、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノ酸よりなる群から選ばれた1または2以上の成分と界面活性剤、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステルおよび植物油よりなる群より選ばれた1または2以上の成分とを配合したものを流動層造粒法で造粒してなる圧縮成型物は、公知である（特開昭56-110612号公報参照）。しかし、該方法では崩壊性効果に今なお改善する余地があり、また流動層造粒法を用いることなく単に混合して圧縮成型するなど、実用上汎用される製剤技術の確立が望まれる。

#### 発明の開示

かかる技術水準下、本発明者らは、高分子基剤に固体分散体として新たに開発された難溶性薬物を担持させた組成物に、通常強力な崩壊剤として汎用されている、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤を添加した製剤について、崩壊性を確認した結果、これらの崩壊剤では当該製剤に十分な崩壊性を付与することができなかった。

そこで本発明者らは、炭酸水素ナトリウムと例えばクエン酸、酒石酸などの有機酸からなる発泡剤に着目し検討を継続した。通常アルカリと酸との配合は湿度による影響を受けやすく組成物の安定性に問題があると考えられているが、意外にも有機酸を添加することなく炭酸水素ナトリウムのみを配合させることにより当該製剤に速やかな崩壊性を付与しうること、また発泡剤に用いられているアルカリにお

いても特定の塩のものを配合させることにより当該製剤に速やかな崩壊性を付与しうることを見いだした。さらに検討した結果、高分子基剤に難溶性薬物を固体分散体として担持する製剤に用いられる崩壊剤は、炭酸水素ナトリウムに限らず、アルカリと弱酸または強酸との塩であって、標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質であれば所望の崩壊性を付与しうることを見いだし本発明を完成した。当該物質を添加するときの崩壊機構については明らかではないが、発明者らは、該物質を水に溶解させるとき溶解熱が吸熱であることより、熱力学的な効果により水溶性高分子のゲル化を抑制すること、さらにはこれらの標準溶解エンタルピーが吸熱を示す物質の塩析効果によるゲル化の抑制が崩壊を促進させるものと考察している。

すなわち、本発明は、難溶性薬物がゲル形成性水溶性高分子に固体分散体として担持されてなる組成物において、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質を含有してなる速崩壊性医薬組成物に関する。また本発明は、難溶性薬物がゲル形成性水溶性高分子に固体分散体として担持されてなる界面活性剤を含有する組成物において、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質を含有してなる速崩壊性医薬組成物に関するものである。また、本発明は、4'-（2-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル）-2-フェニルベンズアニリドまたはその塩を含有する製剤について、第13改正日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により第1液（pH1.2）500mlを用いて毎分100回転で試験を行うとき、当該薬物の75%溶出量が15分以内を示す製剤担体からなる医薬製剤に関するものである。

なお、難溶性薬物に炭酸水素ナトリウムを添加し薬物の溶出性を改善することやオキシカム系抗炎症薬に炭酸水素ナトリウム等の制酸剤を添加し薬物の溶出性、吸収性を改善することは公知である（特開平2-704号公報（対応特許US5091191公報）、特開平3-240729号公報参照）が、これらはいずれも薬物を多量の高分子基剤を用いて固体分散体として担持させた組成物ではなく、薬物を炭酸水素ナトリウム等と混合、または造粒する際に高分子基剤が用いられるもので

ある。

以下本発明の医薬組成物について詳しく説明する。

本発明に用いられる用語として、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質において、『標準溶解エンタルピー』とは標準状態にある物質 1 モルが標準状態の溶液を生じるときの溶解エンタルピー ( $\text{kJ/mol}$ ) を意味する。

本発明において、本発明に記載した崩壊性改善効果を有するアルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質に加え、さらに通常用いられる崩壊剤を添加する実施態様も本発明に包括される。また、本発明の目的を損なわない範囲内の実施態様、すなわち消化管 pH に影響を及ぼさない程度にクエン酸などの有機酸を添加する実施態様も本発明に包括される。

本発明に用いられる難溶性薬物としては特に制限されない。例えば、薬物を粉末とした後、例えば、水、第 1 液、第 2 液などの溶媒中に入れ、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$  で 5 分間ごとに強く 30 秒間振り混ぜるとき 30 分以内に溶ける度合を測定するとき、薬物 1 g を溶かすに要する溶媒の量が 100 ml 以上、好適には 1000 ml 以上、さらに好適には 10000 ml 以上の溶解性を示すものが挙げられる。ここでいう溶媒の第 1 液及び第 2 液は第 13 改正日本薬局方崩壊試験法に規定されているものである。例えば、第 1 液は、塩化ナトリウム 2 g 及び塩酸 7.0 ml に水を添加して 1000 ml にした pH が約 1.2 の水溶液であり、第 2 液は、0.2 M リン酸二水素カリウム水溶液 250 ml 及び 0.2 N 水酸化ナトリウム水溶液 118 ml に水を添加して 1000 ml とした pH が約 6.8 の水溶液である。該難溶性薬物としては、例えば、中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質及び化学療法剤、代謝系薬物、ビタミン系薬物であって難溶性のものが挙げられる。さらに本発明に用いられる難溶性薬物としては、好適には速効性が要求される薬物が挙げられる。例えば、国際公開 95/03305 号公報に記載された公知化合物である 4'-((2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル)-2-フェニルベンズアニリドまたはその塩(以下、単に「化合物 A」と略記することもある。またその塩酸塩を

「化合物A 1」と略記することもある)、また、国際公開95/06035号公報に記載された公知化合物である(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[(4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリドまたはその塩、また、国際公開92/11246号公報に記載された公知化合物である1-[2,3-ジヒドロ-1-(O-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾアゼピン-3-イル]-3-(m-トリル)ウレア(以下、「化合物B」と略記することもある)などが挙げられる。好適には化合物Aであり、さらに好適には化合物A 1である。

化合物Aは、本願出願人会社の発明者によって創製されたアルギニンバソプレシンV 1及び/またはV 2受容体に優れた拮抗作用を有する化合物である。当該作用に基づくプロフィールの水利尿作用、尿素排泄促進作用、第Ⅷ因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心機能亢進作用、メサングウム細胞収縮作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、中枢性血圧調節作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プログラスタンジン産生調節作用等を有し、特徴的な水利尿剤、尿素排泄促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群(SIADH)、高血圧、腎疾患(ネフローゼ、腎炎、糖尿病性腎症、慢性若しくは急性腎不全)、浮腫、脳浮腫、腹水、肝硬変、低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性疾患、脳血管障害、循環不全、胃潰瘍、悪心、嘔吐、失神、腎機能障害等の予防及び/または治療、及び、脳梗塞、脳出血の後遺症の軽減に有効なものである。

当該化合物は、水に対して難溶性であるため、製剤設計上化合物Aを可溶化し、良好なバイオアベイラビリティを達成することが重要な技術的課題となる。また、当該化合物は、前記薬理作用から尿量の増加が予想されるので、就寝中の薬効発現を防止するために、夕食服用後の速やかな薬効発現が要望されている。このため、製剤設計上さらに化合物Aを含有してなる医薬製剤に速やかな崩壊性並びに速やかな溶出性を付与させることが重要な技術的課題となる。

本発明に用いられる化合物Aの速効性が発揮されるためには、医薬品製剤が速やかに崩壊し、製剤に含有される薬物が速やかに溶出されることが必要とされる。そのひとつの評価基準として、例えば、化合物Aを含有する医薬製剤（例えば錠剤）について、第13改正日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により第1液（pH 1.2）500mlを用いて毎分100回転で試験を行うとき、化合物Aの75%溶出時間が15分以内を示すことが挙げられる。好ましくは、化合物Aの75%溶出時間が10分以内を示すことである。かような溶出挙動を示し得る製剤担体であれば特に制限されない。また、化合物Aの添加量としては、通常薬理的に治療に供される量であれば特に制限されない。

本発明に用いられるゲル形成性水溶性高分子としては、通常難溶性薬物が固体分散体として担持されるものであれば特に制限されないが、好ましくは、セルロース誘導体が挙げられる。セルロース誘導体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、商品名 TC-5E、メトロゾ90、メトロゾ65SHなど、信越化学社製）、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、商品名 日曹HPCなど、日本曹達社製）、メチルセルロース（商品名 メトロゾSMなど、信越化学社製）、ヒドロキシエチルセルロース（商品名 NATROSOLなど、ハーキュリーズ・ジャパン社製）などが挙げられる。さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。これらのゲル形成性水溶性高分子は1種または2種以上混合して用いてもよい。

本発明の固体分散体にはその溶解性をさらに高めることを目的として、さらに界面活性剤が添加されていてもよい。界面活性剤は、通常製薬学的に許容されるものであれば特に制限されないが、例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリソルベート80など、商品名 レオドールTW-0120、花王社製）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル及びポリオキシエチレンヒマシ油誘導体（例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（60）、商品名 HCO-60、日光ケミカルズ社製）などの非イオン性界面活性剤などが挙げられる。これらの界面活性剤は1種または2種以上混合して用いてもよい。



本発明に用いられる難溶性薬物、ゲル形成性水溶性高分子からなる固体分散体、または難溶性薬物、ゲル形成性水溶性高分子、及び界面活性剤からなる固体分散体を調製するとき、ゲル形成性水溶性高分子の添加量としては、難溶性薬物 1 重量部に対して 0.5～20 重量部であり、好ましくは 1～10 重量部、さらに好ましくは 1～5 重量部である。また、界面活性剤の添加量としては、難溶性薬物 1 重量部に対して 0.1～3 重量部であり、好ましくは 0.2～1.5 重量部であり、さらに好ましくは 0.25～1.25 重量部である。

本発明に用いられるアルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質（以下、単に「崩壊性改善剤」と略記することもある）としては、例えば、炭酸水素ナトリウム（19.1 kJ/mol、4.3 kcal/mol）、炭酸水素カリウム（5.3 kcal/mol）、硫酸カリウム（23.7 kJ/mol、6.38 kcal/mol）、塩化カリウム（17.2 kJ/mol、4.19 kcal/mol）、塩化ナトリウム（3.9 kJ/mol、1.18 kcal/mol）、リン酸二水素カリウム（19.6 kJ/mol、4.85 kcal/mol）などが挙げられる。好適には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、硫酸カリウム、リン酸二水素カリウムであり、さらに好適には炭酸水素ナトリウム及び／または炭酸水素カリウムである。さらにより好適には炭酸水素ナトリウムである。これらの崩壊性改善剤は 1 種または 2 種以上混合して用いてもよい。

本発明に用いられる崩壊性改善剤の添加量としては、通常該添加剤の製薬学的に許容される量であれば特に制限されないが、好ましくはゲル形成性水溶性高分子 1 重量部に対して、0.1 重量部以上であり、さらに好ましくは 0.1 重量部～6 重量部であり、さらにより好ましくは 0.3～1 重量部である。0.1 重量部未満ではその効果が小さく、また製剤化において賦形剤の添加量を抑えることが好ましいためである。

本発明に用いられる難溶性薬物、ゲル形成性水溶性高分子、界面活性剤、崩壊性改善剤の配合量（重量／重量％）としては、製剤全量に対して、それぞれ、1～30％、3～60％、0～20％、3～50％であり、好適には 3～15％、10～50％、0～10％、5～30％である。

本発明に用いられる医薬組成物または医薬製剤において、ゲル形成性水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質が炭酸水素ナトリウムであり、さらに所望により界面活性剤としてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有してなるものが好ましい。

本発明の医薬組成物及び医薬組成物からなる製剤の製造法について以下に詳しく説明する。

難溶性薬物が固体分散体としてゲル形成性水溶性高分子に担持される組成物、また難溶性薬物が担持される界面活性剤を含有するゲル形成性水溶性高分子からなる固体分散体の製造は、自体公知の手段に従い、製造することができる。例えば、難溶性薬物、ゲル形成性水溶性高分子などを水または有機溶媒（例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール、ジクロロメタンなどのハロゲン系有機溶媒）に懸濁あるいは溶解させ、その溶液を噴霧乾燥方法などにより製造することができる。また、その溶液を賦形剤に噴霧し、造粒する工程において、製造されてもよい。造粒は、自体公知の手段に従い製造することができる。例えば、流動層造粒機（例えば、大川原製作所社製）、バーチカルミキサー（例えば、三英製作所社製）、攪拌造粒機（例えば、深江工業社製）などにより製造することができる。流動層造粒機で造粒する場合、一般に操作されうる手段、例えば、スプレー圧 0.3～3 kg/cm<sup>2</sup>、品温 20～45℃で所望される粒度まで造粒する。

本発明の医薬品製剤は、錠剤、顆粒剤、またはカプセル剤などに適用することができる。なかでも圧縮成型される錠剤、また固体分散体が充填されるカプセル剤について本発明の効果を一層享受することができる。これらの製剤は、自体公知の製造法により製造することができる。例えば、錠剤を製造する場合、単発式打錠機（菊水製作所社製）、ロータリー式打錠機（畑製作所社製）などにより製造することができる。打錠時の成型圧力は、成型品の硬度、崩壊性から任意に設定すればよく、特に制限されない。例えば、0.3 ton/杵～1 ton/杵が挙げられる。

これら製剤を製造する際には、添加剤として、例えば、例えば、乳糖、コーンスターチ、軽質無水ケイ酸、微結晶セルロース、結晶セルロース（商品名 アビセル PH102、旭化成社製）などの賦形剤、例えば、 $\alpha$ 化デンプン、メチルセルロー

ス、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどの結合剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム（商品名 Ac-Di-Sol、旭化成社製）、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、例えば、ポリソルベート 80（花王アストラ社製）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（商品名 HCO-60、日光ケミカルズ社製）、プルロニック F 68（旭電化工業社製、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体）などの界面活性剤、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムなどの抗酸化剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸などの滑沢剤、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸味料、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどの人工甘味料、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどの香料、例えば、食用黄色 5 号、着色赤色 2 号、食用青色 2 号などの着色料、安定化剤などを用いて、自体公知の手段に従い、製造することができる。

さらに、錠剤、顆粒剤については、味の隠蔽の目的のため固体分散体を、また錠剤、顆粒剤の製剤を自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。これらは 1 種あるいは 2 種以上を組合せて一層あるいは二層以上にコーティングしてもよい。またコーティングは、自体公知の方法が採用される。例えば、パンコーティング法、流動層コーティング法、転動コーティング法などにより、コーティング基剤を水あるいは有機溶媒に分散あるいは溶解したものをスプレーして行ってもよい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。なお、それぞれの実施例及び比較例で得られた製剤に

ついて、崩壊試験または溶出試験により評価した。

〔溶出試験〕 実施例 1～5 及び比較例 1～3 で得られた製剤について、第 13 改正日本薬局方溶出試験法第 2 法（パドル法）により日本薬局方崩壊試験法の第 1 液 500 ml（pH 1.2）を用いて毎分 100 回転で試験を行い、薬物の 75% 溶出時間を測定した。

〔崩壊試験〕 実施例 6～8 で得られた錠剤について、第 13 改正日本薬局方崩壊試験により水を試験液として試験を行った。

（化合物 A1 固体分散体の調製）

化合物 A1 1 重量部、HPMC 2910 3 重量部、ポリソルベート 80 0.5 重量部をメタノール・水混液（9：1）45.5 重量部に溶解した後、噴霧乾燥法により固体分散体を調製した。

（実施例 1）

上記（化合物 A1 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 45 mg、乳糖 75 mg、炭酸水素ナトリウム 30 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 150 mg（化合物 A1 10 mg）、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。溶出試験の結果は 4 分であった。

（実施例 2）

上記（化合物 A1 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 45 mg、乳糖 90 mg、炭酸水素ナトリウム 15 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 150 mg（化合物 A1 10 mg）、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。溶出試験の結果は 5 分であった。

（実施例 3）

上記（化合物 A1 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 45 mg、乳糖 75 mg、炭酸水素カリウム 30 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 150 mg（化合物 A1 10 mg）、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。溶出試験の結果は 5 分であった。

（実施例 4）

化合物 A1 100 g、HPMC 2910 300 g、ポリソルベート 80 50 g をメタノール・水混液（9：1）4550 g に溶解した。次に流動層造粒機（ユ

ニグラット、大川原製作所社製)を用いて、乳糖442g、及び炭酸水素ナトリウム150gを流動化し、前記溶解液を噴霧して造粒末を得た。得られた造粒物834g、結晶セルロース(商品名 アビセルPH102、旭化成社製)240g、クロスカルメロースナトリウム(商品名 Ac-Di-Sol、旭化成社製)120g、ステアリン酸マグネシウム6gを均一に混合し、この混合物をロータリー式打錠機(畑製作所社製)を用いて打錠圧700kg/杵で一錠あたり150mg(化合物A1 10mg)、直径7.5mmの錠剤を製造した。溶出試験の結果は9分であった。

(実施例5)

化合物A1 100g、HPMC2910 300g、ポリエチレン硬化ヒマシ油(60)(商品名 ニッコール60、日光メミカルズ社) 50gをメタノール・水混液(9:1)4550gに溶解した。次に流動層造粒機(ユニグラット、大川原製作所社製)を用いて、乳糖435g、及び炭酸水素ナトリウム150gを流動化し、前記溶解液を噴霧して造粒末を得た。得られた造粒物828gに乳糖1572gを均一に混合し、1カプセル(カプセルサイズ1号)当たり0.3g(化合物A1 10mg)充填してカプセル剤を製造した。溶出試験の結果は約4分であった。

(比較例1)

上記(化合物A1固体分散体の調製)で得られた固体分散体45mg、乳糖75mg、クロスカルメロースナトリウム(商品名 Ac-Di-Sol、旭化成社製)30mgを均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧500kg/杵で一錠あたり150mg(化合物A1 10mg)、直径7.5mmの錠剤を製造した。溶出試験の結果は48分であった。

(比較例2)

上記(化合物A1固体分散体の調製)で得られた固体分散体45mg、乳糖75mg、カルボキシメチルスターチナトリウム(商品名 プリモジェル、松谷化学社製)30mgを均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧500kg/杵で一錠あたり150mg(化合物A1 10mg)、直径7.5mmの錠剤を製造した。溶出試験の結果は27分であった。

## (比較例 3)

上記（化合物 A 1 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 45 mg、乳糖 75 mg、炭酸ナトリウム 30 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 150 mg（化合物 A 1 10 mg）、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。溶出試験の結果は 55 分であった。

## (溶出試験結果)

実施例 1～5 で得られる本発明の製剤について溶出試験を行った結果、いずれも 9 分以内であった。これに対して比較例 1～3 で得られる錠剤について溶出試験を行った結果、いずれも 27 分以上であった（表 1 参照）。

通常用いられる崩壊剤、あるいは発泡錠として使用される炭酸ナトリウム（ $-26.7 \text{ kJ/mol}$ ）のようなアルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーが吸熱を示さない、すなわち発熱を示す物質では速やかな溶出性を達成することはできなかった。一方、本発明製剤は速やかな溶出性を示すことが確認された。

表 1

	実施例					比較例		
	1	2	3	4	5	1	2	3
溶出試験 (分)	4	5	5	9	4	48	27	55

## (化合物 B 固体分散体の調製)

化合物 B 1 g、HPMC 2910 3.5 g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（商品名 HCO-60、日光ケミカルズ社製）0.5 g をメタノールに溶解した後、噴霧乾燥法により固体分散体を調製した。

## (実施例 6)

上記（化合物 B 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 100 mg、炭酸水素ナトリウム 50 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 150 mg、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。崩壊試験の結果は 10 分であった。

## (実施例 7)

上記（化合物 B 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 200 mg、炭酸水素ナトリウム 75 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 275 mg、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。崩壊試験の結果は 15 分であった。

## (実施例 8)

上記（化合物 B 固体分散体の調製）で得られた固体分散体 200 mg、炭酸水素ナトリウム 100 mg を均一に混合して、この混合物をオイルプレス機を用いて打錠圧 500 kg/杵で一錠あたり 300 mg、直径 7.5 mm の錠剤を製造した。崩壊試験の結果は 10 分であった。

## (崩壊試験結果)

実施例 6～8 で得られる錠剤について崩壊試験を行った結果、いずれも 15 分以内であった。

したがって、本発明の医薬組成物は、構造上全く相違する難溶性薬物について、また塩の有無に拘わらず、速やかな崩壊性を示すものであり、汎用性の高い製剤技術である。

## 産業上の利用の可能性

本発明の医薬組成物は、速やかな崩壊性を示し、難溶性薬物が速やかに溶出することにより、良好なバイオアベイラビリティを達成することができる。また、本発明の医薬組成物により、その医薬組成物からなる製剤は消化管内の pH によらない速やかな崩壊性を、また製剤に含有される薬物は速やかな溶出性を示すことができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 難溶性薬物がゲル形成性水溶性高分子に固体分散体として担持されてなる組成物において、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピー ( $\text{kJ/mol}$ ) または溶解熱 ( $\text{kcal/mol}$ ) が吸熱を示す物質を含有してなる速崩壊性医薬組成物。
2. さらに界面活性剤を含有する組成物において、アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質を含有してなる請求の範囲1記載の速崩壊性医薬組成物。
3. アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、硫酸カリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、及びリン酸二水素カリウムからなる群より選択される1種または2種以上の物質である請求の範囲1～2のいずれか1項に記載の速崩壊性医薬組成物。
4. アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質が、炭酸水素ナトリウム及び／または炭酸水素カリウムである請求の範囲3記載の速崩壊性医薬組成物。
5. アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質がゲル形成性水溶性高分子1重量部に対して0.1重量部以上含有されてなる請求の範囲1～4のいずれか1項に記載の速崩壊性医薬組成物。
6. アルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質がゲル形成性水溶性高分子1重量部に対して0.1～6重量部含有されてなる請求の範囲5記載の速崩壊性医薬組成物。
7. 錠剤、顆粒剤、またはカプセル剤である請求の範囲1～6のいずれか1項に記載の速崩壊性医薬組成物。
8. 難溶性薬物が4'- (2-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] [1] ベンゾアゼピン-6-カルボニル) -2-フェニルベンズアニリドまたはその塩である請求の範囲1～7のいずれか1項に記載の速崩壊性医薬組成物。



物。

9. 4' - (2-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] [1] ベンゾアゼピン-6-カルボニル) -2-フェニルベンズアニリドまたはその塩を含有する製剤について、第13改正日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）により第1液（pH 1.2）500mlを用いて毎分100回転で試験を行うとき、当該薬物の75%溶出時間が15分以内を示す製剤担体からなる医薬製剤。

10. 請求の範囲9記載の製剤担体が、ゲル形成性水溶性高分子、界面活性剤、及びアルカリと弱酸または強酸との塩物質であり、かつ標準溶解エンタルピーまたは溶解熱が吸熱を示す物質を含有してなる請求の範囲9記載の医薬製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl.<sup>6</sup> A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 56-110612, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), September 1, 1981 (01. 09. 81) (Family: none)	1-10
A	JP, 3-240729, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), October 28, 1991 (28. 10. 91) (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
March 3, 1998 (03. 03. 98)Date of mailing of the international search report  
March 10, 1998 (10. 03. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/04788

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K47/30

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 56-110612, A (山之内製薬株式会社), 1.9月.1981(01.09.81), (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 3-240729, A (大正製薬株式会社), 28.10月.1991(28.10.91), (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.03.98

国際調査報告の発送日

10.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

引 實 最 二 印

4 C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452